

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de spécialités médicales
Laboratoire d'ophtalmologie expérimentale

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. BABEL
Docteur M. TSACOPOULOS

ETUDE SUR LA REGULATION DU FLUX SANGUIN RETINIEN

Effet de l'hypoxie chez le porc miniature
et de la Pervincamine
chez le porc miniature et chez l'homme

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Thérèse KOHLER-BAUD

de

Genève

Thèse No 3661

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545917_0039

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de spécialités médicales
Laboratoire d'ophtalmologie expérimentale

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. BABEL
Docteur M. TSACOPOULOS

ETUDE SUR LA REGULATION DU FLUX SANGUIN RETINIEN

**Effet de l'hypoxie chez le porc miniature
et de la Pervincamine
chez le porc miniature et chez l'homme**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Thérèse KOHLER-BAUD

de

Genève

Thèse No 3661

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Babel, et le docteur Marco Tsacopoulos, chargé de recherches et privat-docent, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 mars 1978

Le vice-doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3661



Ma reconnaissance va au docteur M. Tsacopoulos qui a dirigé ce travail avec patience et compétence.

Je remercie également les photographes, dessinateurs et secrétaires qui m'ont aidée avec soin et gentillesse.

INTRODUCTION

Chez les mammifères la rétine interne est le plus souvent vascularisée par des branches artérielles provenant de la carotide interne. Ces artères forment un plexus de capillaires qui plonge jusqu'à la couche granulaire interne. Le reste de la rétine est avasculaire.

Les artéριοles rétiniennees présentent certaines particularités anatomiques : absence d'innervation adrénérqique et relation intime entre paroi artériolaire et cellules gliales. De plus, les capillaires rétinienens n'ont pas de pores dans l'endothélium.

L'absence d'innervation adrénérqique et la présence d'une barrière hémato-rétinienne a rendu possible la recherche des facteurs métaboliques qui gouverneraient la régulation du débit sanguin rétinien. Deux gaz diffusibles et métaboliquement actifs ont été d'abord étudiés : le CO_2 et l' O_2 . Il est maintenant bien établi que les variations de la pression partielle du CO_2 dans le sang artériel (PaCO_2) affectent la vasomotricité rétinienne. L'augmentation de la PaCO_2 provoque une vasodilatation, tandis que sa diminution entraîne une vasoconstriction (Tsacopoulos et David, 1973). En outre, il a été démontré que l'augmentation de la PaCO_2 provoque immanquablement une acidose cellulaire dans la rétine interne (Tsacopoulos et Lévy, 1976). Il a été postulé que cette acidose était une étape essentielle dans le processus de la vasodilatation hypercapnique (Tsacopoulos, 1977). Des expériences préliminaires effectuées au moyen de microélectrodes sensibles au pH ont montré

que l'hypoxie (diminution de la PO_2 dans le sang artériel - PaO_2) déclenche, comme l'hypercapnie, une acidose tissulaire dans la rétine interne (Fig. 1 et 2). Bien que l'acidose hypoxique soit due à des mécanismes physiologiques différents de ceux de l'acidose hypercapnique, nous avons émis l'hypothèse suivante qui fut la base de notre travail : puisque l'acidose rétinienne intervient dans la vasodilatation en hypercapnie, l'acidose hypoxique devrait à son tour provoquer une vasodilatation.

Les résultats expérimentaux que nous présentons ici confirment, en tout cas phénoménologiquement, la validité de l'hypothèse que nous avons émise.

METHODE ET MATERIEL

Les expériences ont été effectuées sur 7 porcs miniatures dont le poids variait de 7 à 12,5 kg et dont l'un (exp. No B 13) a été testé deux fois.

A la suite d'une prémédication (1,75 ml de Stresnil i.m. et 0,5 mg d'Atropine i.m.) et d'une légère anesthésie (25 mg d'Hypnodryl IV), les animaux sont trachéotomisés et, après relaxation neuromusculaire (par 7-8 mg de Tubocurarine), la respiration est maintenue artificiellement avec un mélange de 75 % de N_2O et 25 % d' O_2 . Le N_2O est choisi car il induit une légère anesthésie tout en maintenant la réactivité des vaisseaux rétiniens (Tsacopoulos et David, 1973).

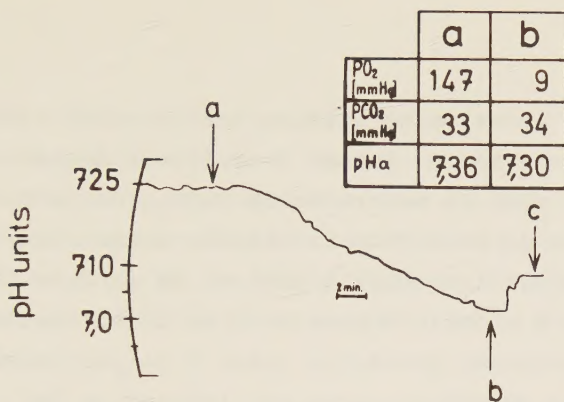


Fig. 1

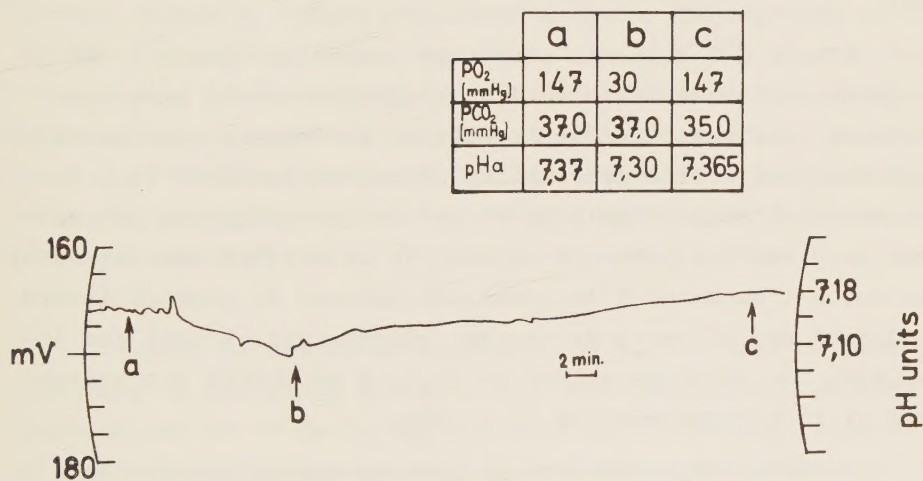


Fig. 2

Ces figures montrent l'effet de 2 niveaux d'hypoxie sur le pH intrarétinien (enregistrement continu chez le porc miniature avec une micro-électrode pH, Ø de la pointe d'environ 1 µ)
(M. Tsacopoulos, communication personnelle)

L'artère et la veine iliaque sont ensuite cathétérisées. Le cathéter artériel permet de prélever des échantillons de sang artériel pour la mesure de la PaCO_2 , de la PaO_2 et du pH aussi bien que de contrôler la tension artérielle (TA). Le cathéter veineux est introduit d'environ 15 cm dans la veine iliaque de façon à aboutir à proximité de l'oreillette droite. Il est ensuite maintenu perméable grâce à la perfusion d'une solution de 60 mg de Tubocurarine par 1000 cc de NaCl 0,9% (en 5 heures environ). La vessie est également cathétérisée, ce qui permet de contrôler la diurèse pendant l'expérience. La température de l'animal est contrôlée au moyen d'un thermomètre rectal.

L'oeil est maintenu ouvert et immobilisé grâce à des fils de suture passés dans le droit supérieur et la membrane nictitante. Les paupières supérieure et inférieure sont partiellement excisées. Cette préparation permet de garder l'oeil ouvert pendant l'expérience tout en évitant une pression excessive sur le globe qui pourrait inhiber la réactivité des vaisseaux rétiniens à l'hypoxie. L'astigmatisme naturel du porc miniature est corrigé par un verre de contact cornéen dur. L'oeil est irrigué avec une solution saline de façon à maintenir son hydratation et la transparence de la cornée.

Lorsque les différents paramètres physiologiques atteignent un steady state physiologique ($\text{PaO}_2 = 90\text{-}120$ mmHg, $\text{PaCO}_2 = 40$ mmHg, $\text{pH} = 7,40$) nous mesurons le diamètre vasculaire de contrôle.

Pour provoquer une hypoxie en paliers, le débit d' O_2 dans le mélange d'inspiration est diminué par paliers de 200

puis de 100 cc/min. La durée d'un palier est d'environ 15 min. pour l'hypoxie légère et de 5-6 min. en-dessous de 50 mm de PaO_2 . A chaque palier nous mesurons la PaO_2 (ainsi que tous les paramètres mentionnés plus haut). Notre but est de provoquer une diminution de la PaO_2 d'environ 10 mmHg à chaque palier, de manière à déterminer le seuil de la vasodilatation due à l'hypoxie.

On choisit pour les photographies un secteur de la rétine où les artères sont régulières et où le repérage d'un endroit précis est possible. Les photographies des vaisseaux rétinienens sont faites au moyen du rétinographe de Zeiss spécialement adapté à l'expérimentation animale (Tsacopoulos et coll., 1974) : en noir et blanc avec film Ilford 15 DIN et avec Kodak plus X pour les angiographies fluorescéiniques. Pour chaque angiographie, l'animal reçoit dans l'oreillette droite un bolus de 2,2 ml de fluorescéine à 2%. Les conditions de développement des photographies et de l'angiographie sont décrites par Tsacopoulos et David (1973). Le grossissement final de l'image est de 2,5 x.

Pour la mesure du diamètre, on retient les clichés sur lesquels la déviation standard (DS) des valeurs des mesures ne dépasse pas le 5% de la variation. Afin d'éliminer toute cause d'erreur due à la mesure et à la technique photographique, on considère qu'une vasodilatation est significative lorsque la mesure du diamètre montre une augmentation de 10% au moins.

La mesure du diamètre a été faite parallèlement sur les photographies ordinaires et sur celles provenant des angiographies fluorescéiniques, dans ce dernier cas sur les clichés

TABLEAU 1

Variation du diamètre en % du diamètre initial en fonction de la PaO_2 Variation exprimée par paliers de 5 % pour des paliers de 5 mmHg de PaO_2 . Mesure sur photographie ordinaire.

PaO_2 (mmHg)	110	105	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35
Exp. B1					0					0		15				15
Exp. B6			0	0			5		15	15	15			20		35 (33)
Exp. B10					0					0 ($\text{PO}_2=67$)		5 (6)		15		25
Exp. B11							0				0		0	10	20	
Exp. B13'		0				5			0				10	35 (33)		
Exp. B13''		0					-5				10				40	60
Exp. B15	0			0						5		5			35	

Ø initial B1 = 109,75 U micrométriques

" " B6 = 102,58 " "

" " B10 = 111,5 " " (= 156 μ)

" " B11 = 87,42 " "

" " B13' et B13'' = 73,5 U micrométriques (= 103 μ)

" " B15 = 100 " "

1 U micrométrique = 1,4 μ

TABLEAU 2

Variation du diamètre en % du diamètre initial en fonction de la PaO_2

Variation exprimée par paliers de 5%, pour des paliers de 5 mmHg de PaO_2 .
 Mesure sur angiographie fluorescéinique (qui n'a pas toujours été faite au même endroit que la mesure sur
 photographie ordinaire lorsque la même expérience a donné lieu aux deux types de photographies)

PaO_2 (mmHg)	115	110	105	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35
Exp. B6			0							15						35	
Exp. B8						0						0					20
Exp. B10								0			10 ($\text{PO}_2 = 63$)		15				20
Exp. B11								0				0			15		
Exp. B13'							0				5			15 (12,5)	25 (23)		
Exp. B13''			0									10				30 (32)	45 (43)

ϕ initial B6 = 115,25 U micrométriques

" " B8 = 108,14 " "

" " B10 = 128,12 " "

" " B11 = 112,83 " "

" " B13' = 87,5 " "

" " B13'' = 88 " "

1 U micrométrique = 1,4 μ

Effet vasodilatateur de l'hypoxie en paliers sur les artérioles rétiniennes

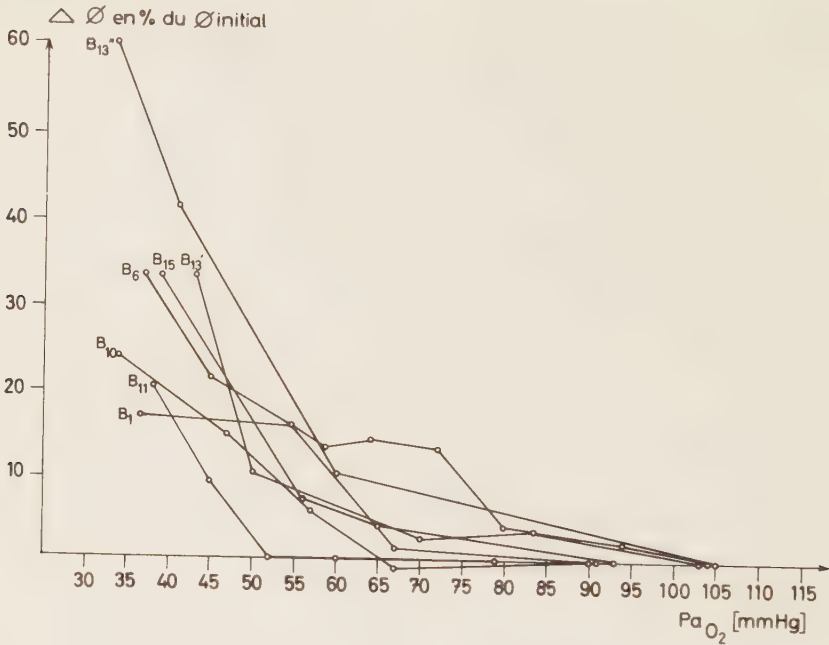


Fig. 3 (photographies en noir et blanc)

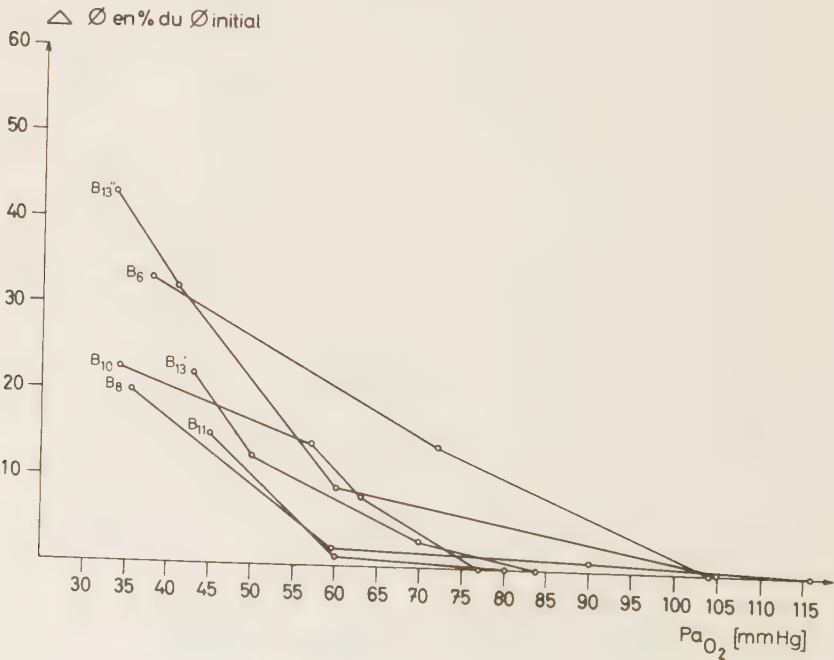


Fig. 4 (photographies sur angiographies fluorescéiniques)

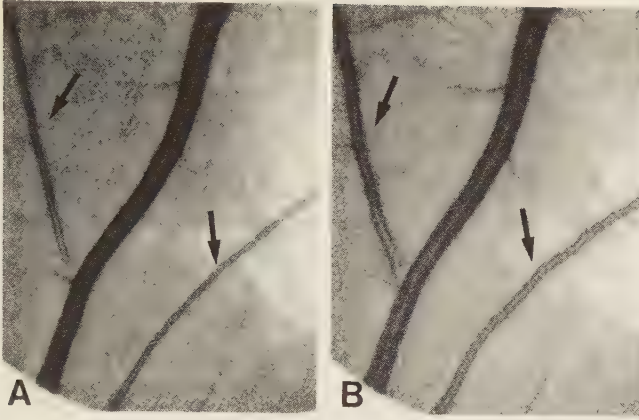


Fig. 5 : photographie des vaisseaux rétiniens :
 A : en normoxie
 B : en hypoxie profonde

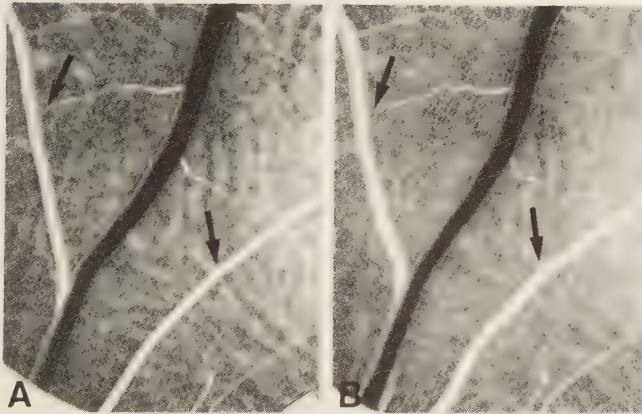


Fig. 6 : mêmes situations photographiées en angiographie fluo-
 rescéinique

Dans les deux cas, on constate une importante vasodilatation des artérioles (indiquées par les flèches).

correspondant au sommet de la courbe de dilution du colorant (Tsacopoulos et David, 1973).

Cette mesure est plus facile sur les angiographies fluorescéiniques (contraste plus grand), mais c'est avant tout pour des raisons physiologiques (voir discussion) qu'il est préférable d'utiliser cette technique.

RESULTATS

I. EFFET DE L'HYPOXIE

Les résultats sont présentés sur les tableaux 1 et 2 et les figures 3 et 4 qui montrent l'effet vasodilatateur (augmentation en % du diamètre initial) de l'hypoxie en paliers sur les artérioles rétinienne. Le diamètre initial de l'artère mesurée dans chaque expérience est indiqué au bas des tableaux, en unités micrométriques (une unité = 1,4 μ m). Un exemple de photographies en normoxie et hypoxie profonde est donné sous Fig. 5 et 6.

Les figures 3 et 4 représentent graphiquement les relations entre la PaO_2 et le diamètre artériolaire. On constate qu'une vasodilatation significative s'amorce dans le plus grand nombre d'expériences à partir d'une PaO_2 qui se situe entre 60 - 50 mmHg : cependant, dans une expérience (B6) nous avons pu observer une vasodilatation déjà à 70 mmHg. Il est évident qu'à cause de la variabilité des réponses à l'hypoxie, (qui est d'ailleurs sans rapport avec le diamètre initial des vais-

seaux allant de 103 à 156 μm), et des difficultés techniques, il n'a pas été possible de définir avec la précision désirée le seuil absolu de la vasodilatation.

A partir de 45 mmHg de PaO_2 , tous les animaux testés présentent une vasodilatation significative, mais la vasodilatation maximale dans nos expériences survient à 35 mmHg de PaO_2 (60% sur photo, 45% sur angiogrammes). Nous n'avons pas provoqué de diminution plus importante de la PaO_2 à cause de la sensibilité des porcs miniature à l'hypoxie profonde (Tsacopoulos, communication personnelle).

Les figures 3 et 4 montrent également que le développement de la vasodilatation entre 45 et 35 mmHg de PaO_2 est plus accéléré qu'entre 55 et 45 mmHg de PaO_2 .

Dans l'expérience B6, nous avons remis l'animal pendant deux heures en normoxie. A la fin de cette période le diamètre artériolaire avait retrouvé sa valeur de contrôle. Nous avons alors perfusé l'animal avec une solution de 75 ml d'acide lactique (0,1 M tamponnée par NaHCO_3 à un pH de 3). Nous avons constaté, à la fin de la perfusion, une légère chute du pH (à 7,34) égale à celle mesurée au préalable chez le même animal en hypoxie profonde, mais aucune vasodilatation. Il faut souligner que l'hypoxie (PaO_2 à 37 mmHg) avait provoqué une vasodilatation de 33%.

DISCUSSION

Les données de nos expériences montrent que la diminution de la PaO_2 provoque la vasodilatation des artérioles ré-

тиниennes. Etant donné que le débit est directement proportionnel au diamètre artériolaire (lieu de la régulation du débit) et que la pression de perfusion oculaire (pression artérielle - pression intraoculaire) reste constante (Eperon et coll., 1976), nos expériences montrent que l'hypoxie provoque une importante augmentation du débit sanguin rétinien. Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence un seuil constant de vasodilatation. Ceci est dû vraisemblablement à la complexité du phénomène et à la variabilité de la réponse d'un animal à l'autre. Néanmoins, dans la plupart des expériences nous avons observé une vasodilatation quand la PaO_2 se situait entre 60-50 mmHg. Il est intéressant de constater que la chute de la PaO_2 de 100 à environ 70 mmHg a peu d'effet (en tout cas pas détectable avec les techniques que nous avons employées) sur la vasomotricité rétinienne. Ce phénomène pourrait être en rapport avec la cinétique de l'acidose rétinienne en hypoxie qui serait consécutive à l'activation du métabolisme anaérobique. En effet, la chute de la PaO_2 entraîne également une hypoxie rétinienne (Tsacopoulos, 1977 v. Fig. 1 et 2) qui inhibe le cycle de Krebs mais active la glycolyse et par conséquent la formation d'acide lactique. Les mesures avec les microélectrodes à pH ont confirmé l'acidose rétinienne en hypoxie, mais ont montré, en outre, qu'une importante baisse de la PaO_2 ne provoque qu'une légère acidose tissulaire.

Par conséquent, si l'on postule que la vasodilatation due à l'hypoxie est liée à l'acidose tissulaire, la latence de l'apparition de la vasodilatation peut être en rapport avec la latence de l'apparition de l'acidose. En outre, la variabilité

du seuil de la vasodilatation, d'un animal à l'autre, dans une hypoxie en palier dépendrait des réserves et de l'activité métaboliques individuelles.

Qualitativement, nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par Eperon, Johnson et David (1975) chez le singe. Ils ont mesuré l'effet de l'hypoxie et de l'hyperoxie sur le diamètre vasculaire et sur le temps de circulation rétinien moyen ($\bar{tr}$). En ce qui concerne l'hypoxie, les auteurs ont observé des vasodilatations significatives à 62-63 mmHg de PaO_2 . Cependant, ils n'ont pas systématiquement cherché la vasodilatation rétinienne en hypoxie légère.

Dans nos expériences, nous constatons que la pente de la courbe représentant la vasodilatation, fonction de la PaO_2 , est faible en hypoxie moyenne et augmente en hypoxie profonde. Donc, chez le porc miniature, soit il n'existe pas de plateau soit celui-ci se trouve en hypoxie plus profonde que 35 mmHg de PaO_2 . Dans ce sens nos résultats diffèrent de ceux obtenus par Eperon et coll. (1975) chez le singe, qui trouvent en effet un ralentissement de la vasodilatation en-dessous de 45 mmHg de PaO_2 . Quant au degré maximal de vasodilatation, nous l'avons mesuré jusqu'à 60% sur photographie ordinaire, 45% sur angiogramme alors qu'Eperon et coll. ont trouvé, sur angiogramme, qu'elle ne dépassait pas 33%. D'ailleurs, si l'on compare les moyennes de la vasodilatation en hypoxie profonde, on constate qu'elle est plus importante chez le porc miniature que chez le singe : chez le singe, une vasodilatation moyenne de 20% correspond à 35 mmHg de PaO_2 (valeur moyenne), alors que chez le porc miniature une vasodilatation de 28% correspond à 35 mmHg de PaO_2 (mesuré sur angiogramme).

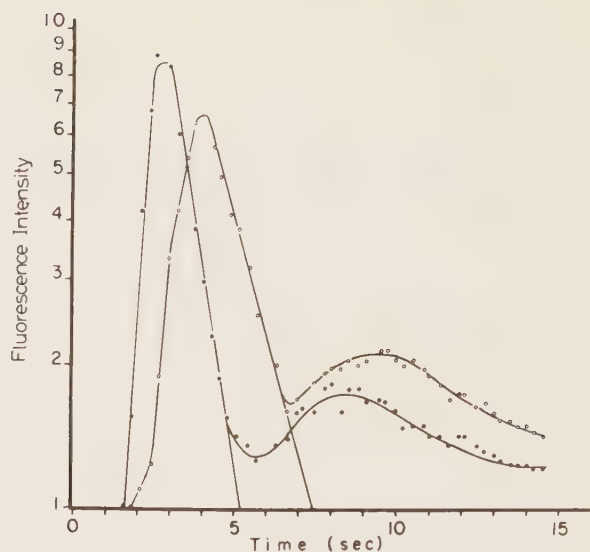


Fig. 7 : courbe de dilution obtenue par mesures densitométriques, indiquant le passage de la fluorescéine dans une artère puis la veine correspondante d'un territoire de la rétine chez le singe (permission M. Tsacopoulos, 1973)

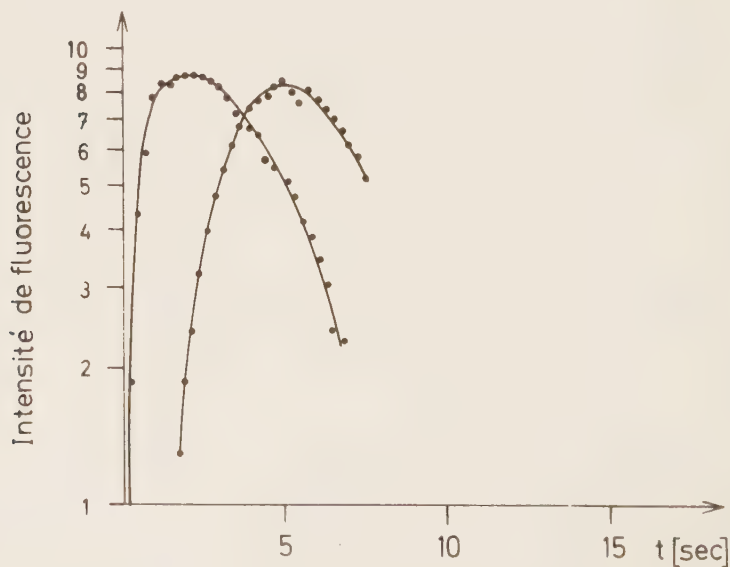


Fig. 8 : même expérience que sur la fig. 7, pratiquée cette fois chez le porc miniature, montrant que le sommet de la courbe de dilution est moins bien défini que chez le singe.

(photographies en noir et blanc, sur angiographies fluorescéiniques)

Lorsque l'on mesure le diamètre vasculaire sur la photographie ordinaire, on mesure en fait le diamètre de la colonne de globules rouges dans l'artère, tandis qu'en mesurant le diamètre du vaisseau sur l'angiographie fluorescéinique, on mesure le diamètre de la lumière totale du vaisseau. Si nous comparons les vasodilatations mesurées sur photographies ordinaires et sur angiographies fluorescéiniques, nous constatons qu'elles sont du même ordre de grandeur, sauf pour l'expérience B13 en hypoxie profonde. Donc, en dehors de ce cas, nos résultats sont en accord avec le travail de Bulpitt, Dollery et Kohner (1970) chez le porc. Ils ont en effet constaté que la valeur de la marge plasmatique n'était pas modifiée lors de la vasodilatation en hypoxie, c'est-à-dire qu'elle avait une valeur constante de 9,7% du diamètre total, et ceci pour des artères de 100 à 200 μm . Cependant, d'autres auteurs (Bloch, 1962; Charm et coll., 1968) ont mesuré les variations de la marge plasmatique lors des variations du diamètre du "tube" dans lequel s'écoule le sang. Ainsi, Bloch (1962), sur les vaisseaux du mésentère de la grenouille, a mesuré une zone plasmatique de 100% plus importante pour un vaisseau de 71,8 μm que pour des vaisseaux de 141 à 160 μm de diamètre. D'autre part, Charm, Kurland et Brown (1968) ont trouvé, dans des expériences avec du sang humain circulant dans des tubes de verre d'un diamètre interne supérieur à 150 μm , que pour des hématocrites de plus de 40%, la distribution cellulaire radiale des éléments figurés du sang, c'est-à-dire la marge plasmatique, disparaît.

Dans nos expériences, nous n'avons constaté d'incongruence entre la vasodilatation mesurée sur photographie ordinaire et sur angiographie fluorescéinique que dans l'expérience où la vasodilatation était la plus forte (B13) (45% de vasodi-

latation à 35 de PaO_2). S'agit-il d'une variation de la marge plasmatique en rapport avec une variation importante du diamètre vasculaire, et ceci en concordance avec les deux derniers travaux que nous citons ? Les phénomènes de turbulence augmentent avec le diamètre (nombre de Reynold proportionnel au diamètre) et avec la tortuosité vasculaire que l'on constate en forte vasodilatation (Tsacopoulos et David, 1973).

Quelle que soit l'explication de la diminution de la marge plasmatique, nous pensons qu'il est préférable d'effectuer la mesure du diamètre vasculaire sur des angiographies fluorescéiniques que sur des photographies ordinaires, surtout si la vasodilatation est forte.

Il aurait été intéressant de mesurer, en même temps que le diamètre vasculaire, les variations du temps moyen de circulation rétinien ($\bar{t}_r$) dans les différentes conditions expérimentales. Nous avons tenté de le faire par la méthode densitométrique développée par Hickam et Frayser (1965) et modifiée par Tsacopoulos et David (1973). Mais, alors que chez le singe, le sommet de la courbe de densitométrie est bien défini, chez le porc miniature nous obtenons une courbe avec un plateau tellement prolongé qu'il rend le calcul précis du temps de circulation difficile (voir Fig. 7 et 8).

II. EFFET DE LA PERVINCAMINE

Connaissant l'efficacité de notre modèle expérimental pour la détection de l'effet vasodilatateur des facteurs métaboliques, il nous a paru intéressant de voir si l'on pouvait objectiver l'effet de certaines substances préconisées comme vasodilatatrices.

TABLEAU 3

	Avant Pervincamine	15 min. après 2 mg/kg i.v. de Pervincamine	15 min. après 4 mg/kg i.v. de Pervincamine	Hypercapnie de 66 mmHg de PaCO ₂
Ø artériel	85,65	85,38	68,28	93,15
DS sur mesures	1,94	2,15	3,49	1,65
TA	96		90	90
PaO ₂	100	100	107,6	120,8
PaCO ₂	40	44	36	66

Résultats des mesures du diamètre vasculaire après administration de Pervincamine.

Ø vasculaire en unités micrométriques.

a) Administration de Pervincamine chez le porc
miniature

Ainsi l'effet de la Pervincamine a été testé chez le porc miniature préparé selon le protocole expérimental que nous avons décrit précédemment. L'animal a reçu, en perfusion intraveineuse lente (15 min.) les doses suivantes de Pervincamine (Vincamine) diluée dans une solution de sérum physiologique :

- 1) 2 mg/kg. Le diamètre artériolaire a été mesuré avant cette perfusion et 15 min. après la fin.
- 2) 4 mg/kg. Cette dose a été administrée 1 heure après la fin de la première perfusion et le diamètre artériolaire a été mesuré avant le début de la perfusion et 15 min. après la fin.

La réactivité vasculaire a été testée 2 heures plus tard en provoquant une hypercapnie sans changer les autres paramètres.

Le tableau 3 montre que la Pervincamine administrée à une dose de 2 mg/kg n'a aucun effet vasodilatateur sur les vaisseaux rétiniens. La plus forte dose (4 mg/kg) provoque une vasoconstriction de 20% sans cependant affecter la TA, la PaO_2 , la PaCO_2 et le pH. Nous n'avons aucune explication à fournir pour cette vasoconstriction, mais nous pouvons, par contre, affirmer que la Pervincamine administrée à de très hautes doses n'a pas l'effet vasodilatateur préconisé sur les artérioles rétiniennes du porc miniature. Il ne s'agit pas, pourtant, d'un manque de réactivité des vaisseaux rétiniens, car l'hypercapnie (même légère) a provoqué, après l'administration de la Pervincamine, une vasodilatation de 15 %.

TABLEAU 4

	Avant	Après
C.P.		
Ø art.	68,13	65,41
DS	1,22	2,34
F.F.		
Ø art.	60,35	61,43
DS	3,02	0,61
U.S.		
Ø art.	52,46	52,38
DS	2,12	1,79
P		
Ø art.	68,61	69,57
DS	1,41	1,46

Mesures de l'effet de la Pervincamine
sur le Ø vasculaire rétinien chez l'homme
normal.

b) Administration de Pervincamine chez l'homme normal

A la suite de cette expérience nous avons posé la question suivante : l'absence d'effet de la Pervincamine est-il lié à l'espèce animale ? Pour répondre à cette question nous avons entrepris des expériences chez l'homme normal. Trois femmes et un homme, âgés de 25 à 35 ans, ont reçu en goutte à goutte IV, 30 mg de Pervincamine dans 200 cc de NaCl 0,9 ‰ perfusé en 30 min. Ces sujets pesaient de 50 à 60 kg, ils ont donc reçu 0,5 mg/kg de Pervincamine.

La TA et le pouls ont été contrôlés avant, pendant et après la perfusion et n'ont pas montré de variation significative.

Sur le tableau 4 on peut donc constater que la Pervincamine administrée à la dose de 0,5 mg/kg IV n'a aucun effet vasodilatateur sur les vaisseaux rétinien de l'homme normal.

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Comme l'hypercapnie, l'hypoxie provoque une vasodilatation des vaisseaux rétinien. Dans les deux conditions on observe une acidose cellulaire dans la rétine interne; on est donc amené à supposer que l'acidose rétinienne est le facteur commun à l'hypercapnie et à l'hypoxie qui provoque la vasodilatation des artérioles rétinien.

Dans le cas de l'hypercapnie on sait que l'acidose provient de l'hydrolyse du CO_2 en HCO_3^- et H^+ sous l'effet catalytique de l'anhydrase carbonique. Or, ce sont les cellules gliales qui contiennent presque exclusivement cette enzyme. On a ainsi un argument biochimique en plus de l'argument anatomique

et physiologique (cinétique de réponse voir Tsacopoulos et Lévy, 1976) pour considérer le rôle probable des cellules gliales dans la régulation de la vasomotricité rétinienne (Tsacopoulos, 1977).

L'hypothèse a été émise récemment, que l'acidose cellulaire survenant en hypercapnie et hypoxie déclenche le relâchement d'un médiateur (les prostaglandines) qui affecterait à son tour les muscles lisses de la paroi artériolaire. Effectivement, Pournaras et Tsacopoulos (1978) ont trouvé que l'inhibition des prostaglandines endogènes par l'aspirine ou l'indométhacine bloque l'effet vasodilatateur de l'hypercapnie, mais à un moindre degré, celui de l'hypoxie. Il se pourrait donc que le mécanisme de vasodilatation ne soit pas exactement le même en hypercapnie et en hypoxie.

Enfin, des vasodilatateurs couramment utilisés en thérapeutique n'ont aucun effet détectable sur la circulation rétinienne normale. Ceci confirme les travaux précédents (Tsacopoulos, Girardier et Vuagnat, 1974).

1. BLOCH, E.H. - A quantitative study of the hemodynamics in the living microvascular system.
Am. J. Anat. 110, 125-153, 1962
2. BULPITT, C.J., DOLLERY, C.T. et KOHNER, E.M. - The marginal plasma zone in the retinal circulation.
Cardiovascular Research 4, 207-212, 1970.
3. CHARM, S.E., KURLAND, G.S. et BROWN, S.L. - The influence of radial distribution and marginal plasma layer on the flow of red cells suspensions.
Biorheology 15, 15-43, 1968.
4. EPERON, G., JOHNSON, M. et DAVID, N.J. - The effect of arterial PO_2 on relative retinal blood flow in monkeys.
Investigative Ophthalmology, 14, 342-352, 1975.
5. HICKAM, J.B. and FRAYSER, R. - A photographic method for measuring the mean retinal circulation time using fluorescein.
Investigative Ophthalmology 4, 876-884, 1965.
6. HOGAN, M.J. et FEENEY, L. - The ultrastructure of the retinal blood vessels. I. - The large vessels.
J. Ultrastructure Research 9, 10-28, 1963.
7. LATIES, A.M. - Central artery innervation.
Arch. Ophthal. (Chicago) 77, 405-409, 1967.

8. TSACOPOULOS, M. et DAVID, N.J. - The effect of arterial PCO_2 on relative retinal blood flow in monkeys.
Investigative Ophthalmology 12, 335-347, 1973.
9. TSACOPOULOS, M., GIRARDIER, L. et VUAGNAT, P. - L'effet d'une augmentation de la pression artérielle de $1'\text{O}_2$ et du b'-pyridyl-carbinol (Ronicol) sur le débit rétinien relatif de l'homme.
Ophthalmologica 168, 140-153, 1974.
10. TSACOPOULOS, M., BAKER, R., LEVY, S. et KLÖTI, W. -
The study of retinal microcirculation by fluorescein angiography in the miniature pig.
3rd International Congress, Lyon 1974.
International Pig veterinary society, L5 - 1-4, 1974.
11. TSACOPOULOS, M. et LEVY, S. - Intraretinal acid-base studies using pH glass microelectrodes : effect of respiratory and metabolic acidosis and alcalosis on inner retinal pH.
Exp. Eye Research 23, 495-504, 1976.
12. TSACOPOULOS, M. - The regulation of retinal blood flow.
(Scientific Foundations of Ophthalmology. Ch. 7)
E.S. Perkins and D.W. Hill ed. William Heinemann, London, 1977, pp. 44-54.

